

## 生物学的同等性試験

### オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「ニプロ」

EPA・DHA製剤

オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「ニプロ」について、下記の省令等に準じ、標準製剤を対照とした生物学的同等性試験(溶出試験及び血中濃度測定)を実施した。

- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号)(以下、同等性試験ガイドライン)

#### I. 試料

試験製剤: オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「ニプロ」

標準製剤: カプセル剤、2g

#### II. 試験

##### 1. 溶出試験

##### 1) 試験条件

試験方法	回転数	試験液	試験液量	温度	製剤の投与数
パドル法	50 rpm	pH 1.2	900mL	37±0.5℃	1包/1ベッセル
		pH 4.0			
		pH 6.8			
		水			
		pH 1.2 1.0%ポリソルベート80			
	pH 4.0 1.0%ポリソルベート80				
	pH 6.8 1.0%ポリソルベート80				
100 rpm	pH 1.2 1.0%ポリソルベート80				

##### 2) 試験結果

有効成分のオメガ-3脂肪酸エチルは難溶性薬物であり溶解度が低いため、溶出試験においてはいずれの試験液においても溶出率85%を示さず、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインにおける溶出挙動の類似性の判定を行うことはできなかった。

このため、製剤間に差がないかどうかについて、崩壊試験により標準製剤及び試験製剤の比較を行った。

結果、いずれの試験液においても標準製剤及び試験製剤はともに15分以内に崩壊し、製剤間の差はないと判断した。

#### <参考-試験結果>

##### ○溶出挙動

試験液	回転数 (rpm)	溶出時間 (hr)	標準製剤(%)		試験製剤(%)	
			イコサベント酸エチル	ドコサヘキサエン酸エチル	イコサベント酸エチル	ドコサヘキサエン酸エチル
pH 1.2	50	2	0.2	0.2	0.2	0.2
pH 4.0	50	6	0	0	0	0
pH 6.8	50	6	0	0	0	0
水	50	6	0	0	0	0
pH 1.2 1.0%ポリソルベート80	50	2	0	0	2.1	1.5
pH 4.0 1.0%ポリソルベート80	50	6	0	0	0.2	0
pH 6.8 1.0%ポリソルベート80	50	6	0	0	1.7	0
pH 1.2 1.0%ポリソルベート80	100	2	0	0	0.5	0.2

##### ○崩壊試験

試験液	標準製剤	試験製剤
pH 1.2	15分以内に崩壊	15分以内に崩壊
pH 4.0	15分以内に崩壊	15分以内に崩壊
pH 6.8	15分以内に崩壊	15分以内に崩壊
水	15分以内に崩壊	15分以内に崩壊

2. 血中濃度測定及び統計解析

<イコサペント酸>

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n=43)		
試験製剤	オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「ニプロ」	:	1包
標準製剤	カプセル剤、2g		1包
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 14日間) 食直後、試験製剤または標準製剤を単回経口投与とした。		
採血時間	0、1、2、3、4、5、5.5、6、7、8、9、10、11、12、14、24、36、48hr		
測定対象物質	イコサペント酸		
測定方法	LC/MS/MS法		

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D.、n=43)

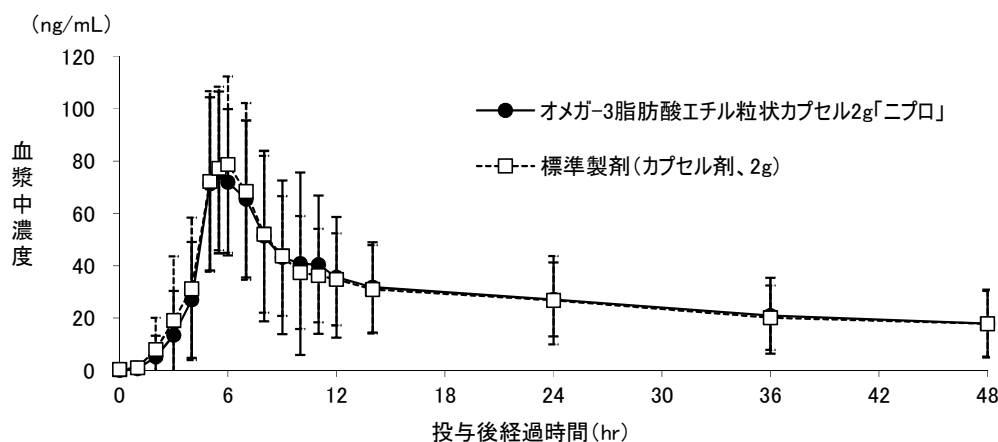


図2 血漿中イコサペント酸濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$\Delta AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$\Delta C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
試験製剤	1332.20±657.69	91.04±33.62	6.3±1.7	41.83±35.10
標準製剤	1328.73±645.26	91.69±31.53	5.9±1.0	43.27±43.87

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びに $\Delta AUC$ 、 $\Delta C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間	判定
$\Delta AUC_{0 \rightarrow 48hr}$	$\log(0.8968) \sim \log(1.1778)$	適
$\Delta C_{max}$	$\log(0.9035) \sim \log(1.0658)$	適

得られた薬物動態パラメータ( $\Delta AUC$ 及び $\Delta C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

<ドコサヘキサエン酸>

1) 治験の実施

被験者	日本人の健康成人男子志願者 (n=118)		
試験製剤	オメガ-3脂肪酸エチル粒状カプセル2g「ニプロ」	:	1包
標準製剤	カプセル剤、2g	:	1包
投与条件	クロスオーバー法 (休薬期間: 14日間) 食直後、試験製剤または標準製剤を単回経口投与とした。		
採血時間	0、1、2、3、4、5、5.5、6、7、8、9、10、11、12、14hr		
測定対象物質	ドコサヘキサエン酸		
測定方法	LC/MS/MS法		

2) 結果

(1) 血漿中濃度測定 (Mean±S.D., n=118)

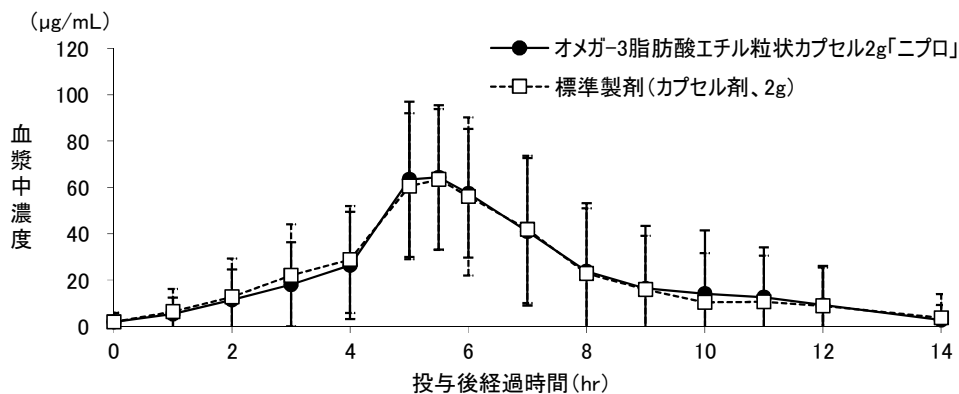


図2 血漿中ドコサヘキサエン酸濃度推移

(2) 統計解析

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$\Delta AUC_{0 \rightarrow 14hr}$ (µg·hr/mL)	$\Delta C_{max}$ (µg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
試験製剤	309.03 ± 195.52	77.84 ± 31.25	5.7 ± 1.2	2.07 ± 2.96
標準製剤	308.61 ± 205.48	76.56 ± 31.53	5.6 ± 1.1	2.07 ± 1.62

(Mean±S.D.)

血漿中濃度並びに $\Delta AUC$ 、 $\Delta C_{max}$ 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

表2 生物学的同等性判定パラメータ

	平均値の差の90%信頼区間	判定
$\Delta AUC_{0 \rightarrow 14hr}$	log(0.9214) ~ log(1.1350)	適
$\Delta C_{max}$	log(0.9571) ~ log(1.0794)	適

得られた薬物動態パラメータ( $\Delta AUC$ 及び $\Delta C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を実施した結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両製剤は生物学的に同等であると判断した。